

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1956

N° 14

THÈSE

POUR LE
DOCTORAT EN MÉDECINE
(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

DENISE HODARA (NÉE BERNET)

NÉE LE 16 JUIN 1926 A BOULOGNE (SEINE)

Présentée et soutenue publiquement

le _____

**DE L'ACTION HYPOCHOLESTEROLEMIANTE
DE LA
PARAHYDROXYPHENYLSALICYLAMIDE**

M. le Professeur DE GENNES
Président

Année 1956

N° _____

T H E S E

pour le

D O C T O R A T E N M E D E C I N E
(Diplôme d'Etat)

par

Denise HODARA (née Bernet)

Née le 16 Juin 1926 à BOULOGNE (Seine)

Présentée et soutenue publiquement
le

DE L'ACTION HYPOCHOLESTEROLEMIANTE
DE LA
PARAHYDROXYPHENYLSALICYLAMIDE

Président : Monsieur le Professeur DE GENNES

DOYEN HONORAIRE:

M. BAUDOUIN

PROFESSEURS HONCRAIRES:

MM. BAUDOUIN, BRINDEAU, CADENAT, CARNOT, CHABROL, CHEVASSU, CHIRAY, CLERC DELBET, GOUGEROT, (H.) GUILLAIN, HARVIER, LAUBRY, LEMAITRE, LEMIERRE, LHERMITTE, LIAN, LOEPPER, MARION, MATHIEU, MCCQUOT, MULON, OLIVIER (E), OMBREDANNE, SANNIE, SEZARY, TANON.

DOYEN Léon BINET
Membre de l'Institut

ASSEESSEUR Jean VERNE

I. - PROFESSEURS

MM.

Anatomie	CORDIER (G.)
Anatomie pathologique	DE LARUE (A.)
Bactériologie	GASTINAL (P.)
Biologie appliquée à l'Education physique et aux Sports	Chailley-Bert (P.)
Biologie Médicale	VERNE (J.)
Cancérologie médicale et sociale	HUGUENIN (R.)
Carcinologie	CHERLING (C.)
Chimie médicale	N...
(Hôtel Dieu	BRCCQ (P.)
Cliniques Chirurgicales (Broussais	De Gaudart-d'Allaines (F)
(Salpêtrière ...	MONDOR (H)
(Cochin	QUENU (J.)
Clinique chirurgicale réparatrice et orthopédique	Merle d'Aubigné (R.)
Clinique de cardiologie	DONZELLOT (E.)
Clinique de Chirurgie infantile et d'Orthopédie	FEVRE (M.)
Clinique de chirurgie pleuro-pulmonaire.	MONOD (R.)
Clinique de la tuberculose	BERNARD (E.)
Clinique de neuro-chirurgie	Petit-Dutaillis (D.)
Clinique de puériculture	LELONG (M.)
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	DEGOS (R.)
Clinique des maladies du sang	CHEVALLIER (P.)
Clinique des maladies du système nerveux	Alajouanine (T.)
Clinique des maladies des enfants	DEBRE (R.)
Clinique des maladies infectieuses	MOLLERET (P.)
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale	DELAY (J.)
Clinique gynécologique	Funck-Brontano (P)



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41552427_0024

	Hôtel Dieu	BENARD (H)
Cliniques médicales ...	Bichat	LAROCHE (G.)
	Cochin	MOREAU (R.)
	Broussais	D. GANNES (L.)
Clinique médicale d'hydro-climatologie thérapeutique		JUSTIN-BESANÇON (L.)
Clinique médicale propédeutique		Pasteur - Vallery - Radot (L.)
Clinique médico-sociale du diabète sucré et des maladies de la nutrition		BOULIN (R.)
	Tarnier.....	Lantuejoul. (P.)
Cliniques Obstétricales..	Baudelocque ...	Levy-Solal. (P.)
	Port-Royal	LACOMME (M.)
Clinique ophtalmologique		VELTER (E.)
Clinique oto-rhino-laryngologique		AUBIN (A.)
Clinique physio-pathologique des problè- mes alimentaires (chaire à titre personnel).....		RICHET (C.)
Clinique psychiatrique infantile		HUYER (C.)
Clinique rhumatologique et sociale		COSTE (F.)
Clinique stomatologique		DECHAUME (M.)
Clinique thérapeutique chirurgicale		SINQUE (J.)
Clinique thérapeutique médicale		LEMAIRE (A.)
Clinique urologique		FEY (B.)
Embryologie		GIROUD (A.)
Génétique		LAMY (M.)
Histoire de la médecine et de la chirurgie		MOUQUIN (M.)
Histologie		CHAUPY (C.)
Hygiène et Clinique de la première enfance		CATHALA (J.)
Hygiène et médecine préventive		JOANNON (C.)
Médecine du Travail		DESCILLE (H.)
Médecine légale		Piédelièvre (R.)
Parasitologie et histoire naturelle médicale		GALLIARD (H.)
Pathologie Chirurgicale		MINNEGAUX (G.)
Pathologie exotique		LAVIER (G.)
Pathologie expérimentale et comparée ...		LENEGRE (J.)
Pathologie humorale et immunologie expé- rimentale (Chaire à titre personnel)		MURKLEN (F.P.)
Pathologie médicale		BARINETY (M.)
Pathologie et thérapeutiques générales .		GARCIN (J.)
Pédiatrie sociale		MARIE (J.)
Pharmacologie et matière médicale		HAZARD (R.)
Physico-chimie médicale (Chaire à titre personnel).....		DOGNON (A.)
Physiologie		BINET (L.)
Physique médicale		STROHL (A.)
Radiologie médicale		DESGREZ (H.)
Technique chirurgicale		Moulonguet (P.)
Thérapeutique		TURPIN (R.)

II. PROFESSEURS SANS CHAIRE. MAITRES DE CONFÉRENCES-AGRÉGÉS

et AGRÉGÉS

MM.		MM.	
Anatomie	(DEBAYRE. (J.) DELMAS (Pr.s.ch.	(HUGUIER (J.) (LURENCE (G.) (LEGER (L.) (Lortat-Jacob	
Anatomie pathologique	(N.... Gauthier.Villars Mlle P. Pr.s.ch. (BUSSET (F.) GOUYGOU (C.) (FASQUELLE (R.) NEVOT (A.)	Pathologie Chirurgicale ...	(OLIVIER (Cl.) (PADOVANI (P.) (POILLEUX (H.) (ROUX (M.) (RUDLER (J.C.) (VERNE (J.M.)
Bactériologie		Pathologie expérimentale	N.....
Biologie médicale...	BOURLIERE (F.)		(BERNARD (J.) (BOUDIN (G.) (CASTAIGNE (P.) (CONTE (M.) (DECOURT (J.) (DOMART (A.) (Dreyfus (Gilbert (FAUVERT (R.) (HAMBURGER (J.) (KOURILSKY (R.) (LAMOTTE (M.) (LARCHE (C.) (MILLIEZ (P.) (PEQUIGNOT -H. (PERRAULT (H.) (RAMBERT (P.) (THIEFFRY (St.) (TURIAF (J.) (JCSEPH (R.) (LAPLANE (R.) (N....
Chimie médicale ...	(Ettori Pr.s.Ch Jayle Pr.s.Ch (SCHAPIRA (G.)		
Dermato- Syphiligraphie	DUPERRAT (F.) (Bulliard Pr.s.ch.		
Histologie	(COUJARD (R.) N.....		
Hydrologie	DEBRAY (C.)	Pathologie médicale	
Hygiène	(BOYER (J.) DEPARIS (M.) (DEROBERT (M.) GAULTIER (M.) (HADENGUE (A.)		
Médecine légale et du travail.....	(HADENGUE (A.)		
Neurochirurgie	DAVID (M.)		
Neurologie	SEIZE (S.de) (GRASSET (J.) (LEPAGE (F.) (MAYER (M.) (MERCIER (R.) (MORIN (P.) (RAVINA (J.) (VARANGOT (J.)	Pédiatrie	
Obstétrique		Pharmacologie	(Lévy (Mlle J.) (Cheymol (J.H.)
Ophtalmologie.....	(OFFRET (G.) (DESVIGNES (P.)	Physiologie	(Bargeton (D.) (PARROT (J.L.)
Orthopédie	JUDET (R.)	Physique médicale...	(Djourné (A.) (GAUGEROT (L.)
Oto-Rhino- laryngologie	(Halphen Pr.s.Ch AUBRY (M.) (MADURO (R.)	Pneumo-Phtisiologie..	KREIS (B.)
Parasitologie	(BRUMPT (L.) (CHABAUD (A.) (ABCULKER (P.) (BAUMANN (J.) (GOSSSET (J.)	Psychiatrie	BARUK (H.)
Pathologie Chirurgicale		Psychiatrie Infantile	MICHAUX (L.) (CERNEA (P.) (CHAPUT (Mme A.) (PERRAULT
		Stomatologie	
		Thérapeutique	
		Urologie	KUSS. (R.)

III.- PROFESSEURS HONORAIRES et AGREGES RAPPELES

A L'EXERCICE

pour le service des examens

MM. BRINDLAU (A.) Obstétrique, GATELLIER (J.) Clinique Chirurgicale

LE LORIER (V.) Obstétrique VAUDESCAL (R.) Obstétrique.

IV.- Professeurs sans chaire et agrégés chargés de cours de clinique annexe à titre permanent .

MM.

MM.

Clinique Chirurgicale { AMELINE (A.)
PATIL (J.)
SICARD (A.)

Clinique médicale

{ Hagueneau Pr.
MAROTAT (G.)
SCULIE (B.)

Clinique médicale .. { BROUET (G.)
CACHERA (R.)

Clinique obstétricale..

ECALLE (G.)

Clinique Ophtalmologique. RENEARD (G.)

Clinique ur logique.... Couvolaire (R.)

Secrétaire général de la Faculté MOREL (J.)

Secrétaire Mlle G. ENTREUIL (G.)

Conservateur, chargé de la direction Docteur HAHN (A.)

Conservateur Mlle GOICHON

Bibliothécaires (Mlles DUANTRE (P.), LE NOIR (G.)
MARTIN (F.) QUIEVREUX (B.)

A NOTRE PRESIDENT DE THESE
MONSIEUR LE PROFESSEUR DE GENNES
PROFESSEUR DE CLINIQUE MEDICALE
A LA FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

qui nous a fait le grand
honneur d'accepter la
présidence de cette thèse.
Qu'il trouve ici l'expres-
sion de notre respectueuse
reconnaissance.

A MONSIEUR LE DOCTEUR BENOIST

A MONSIEUR LE DOCTEUR PEQUIGNOT

qui ont bien voulu mettre à notre
disposition leurs observations et
nous guider de leurs conseils.

A MES MAITRES D'EXTERNAT

INTRODUCTION

Le rôle important de l'athérosclérose dans la génèse des maladies artérielles justifie les nombreuses tentatives faites, tant sur le plan expérimental que sur le plan clinique, pour combattre et mieux prévenir le processus athéromateux.

Sur le plan expérimental, L. Horlick, L.N. Katz et J. Stamler observent chez le poulet soumis à un régime hyperlipidique une augmentation parallèle de l'hypercholestérolémie et de l'athérosclérose.

H. Page et H.B. Brown ont montré que l'hypercholestérolémie prolongée du lapin conduit à l'athérosclérose.

Par contre, la cessation du régime athérogène entraîne une diminution des lésions, et même leur disparition, en même temps que disparaissent les anomalies du syndrome biologique (13).

Au contraire, chez le rat, qui se défend bien contre la surcharge lipidique, l'athérosclérose est très difficile à provoquer (Keys et coll.).

Il semble donc que chez l'animal l'athérosclérose provoquée s'accompagne de façon quasi constante d'hypercholestérolémie.

Sur le plan clinique et biologique, les auteurs modernes s'accordent à penser que les modifications biologiques, et singulièrement l'hypercholestérolémie, sont pratiquement constantes au cours de l'athérosclérose (13).

Si l'hypercholestérolémie peut exister en dehors de tout processus athéromateux, il n'en demeure pas moins que, dans la majorité des cas, hypercholestérolémie et athérosclérose sont liées. Ainsi se trouvent justifiés les efforts thérapeutiques tendant à diminuer, ou mieux à normaliser le taux du cholestérol sanguin.

C'est cette notion qui nous a incité à étudier l'action hypocholestérolémiante de la parahydroxyphénylsalicylamide (L 1718).

RAPPEL DES DIFFERENTES THERAPEUTIQUES HYPOCHOLESTEROLEMIANTES

Parmi les moyens thérapeutiques utilisés, nous ne ferons que citer :

- le régime hypolipidique,
- le classique traitement iodé,
- les facteurs lipotropes : choline, inositol, méthionine, le facteur lipocaïque,
- les vitamines B₆, E, A, C, P
- les cholérétiques (15).

Plus récemment l'attention a été attirée par :

1°) L'héparine et les dérivés de la coumarine qui, à côté de leur action anticoagulante, sont capables de modifier les qualités optiques du sérum, d'améliorer le profil électrophorétique des lipoprotéines et les courbes d'ultracentrifugation et même de retarder le développement de l'athérosclérose expérimentale. Mais, sur le plan expérimental comme en clinique, il n'a jamais été observé de modifications notables de l'hypercholestérolémie accompagnant ces états d'athérome (2), (21).

2°) L'acide phényl-éthyl-acétique (3) qui a donné des résultats que nous reverrons.

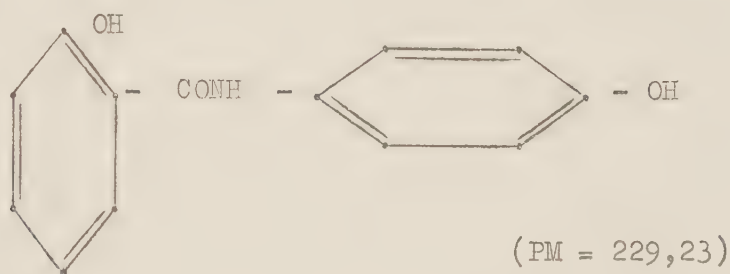
3°) La phényl-acétylamide, étudiée d'abord par J. Cottet et J. Redel, a été reprise récemment par des auteurs italiens (19). Nous reverrons également ultérieurement les résultats de leurs travaux.

PROPRIETES PHYSICO-CHIMIQUES ET CHOLERETIQUES

DU L 1718

I.- PROPRIETES PHYSICO-CHIMIQUES

La formule développée de ce corps ($C^{13} H^{11} O^3 N$) est la suivante :



Pur, il se présente sous l'aspect de cristaux légèrement colorés.

Son point de fusion est de 179°

Il est pratiquement insoluble dans l'eau et l'acide acétique à froid, peu soluble dans le benzène, le toluène et l'eau chaude, facilement soluble dans l'éther, le méthanol, l'éthanol et l'acétone.

II.- PROPRIETES CHOLERETIQUES

Expérimenté chez l'animal, le L 1718 s'est montré très faiblement toxique. L'excitation de la sécrétion biliaire s'est révélée intéressante, tant par l'intensité du débit biliaire obtenu que par la durée de son action.

Utilisé chez l'homme, par voie veineuse et en instillations duodénales, son action sur la sécrétion biliaire s'est montrée d'apparition rapide; elle est intense et elle est durable (10), (14).

ETUDE CLINIQUE

Le L 1718 a été étudié de la façon suivante :

Le produit a été administré per os à raison d'un gramme par 24 heures, et pendant une durée de deux semaines en moyenne.

Pendant ce laps de temps, le régime n'a pas été modifié. Les malades n'ont pas reçu de médicaments à action hypocholestérolémiant.

Des dosages du cholestérol total et du cholestérol estérifié ont été faits avant le traitement et après son interruption.

La technique du dosage a été la technique de Grigaud modifiée (§).

Une première série de dosages a été faite chez des malades âgés.

Une deuxième série comprend certains malades chez lesquels le traitement a été continué pendant une nouvelle période de deux semaines et un troisième dosage fait après ce dernier traitement.

Une troisième série comprend des patients ayant une hypercholestérolémie reconnue.

Nous isolerons deux cas particuliers d'hypercholestérolémie : deux malades atteints de néphrose lipoïdique.

Le médicament a été très bien toléré. Exceptionnellement, le L 1718 a entraîné des troubles dyspeptiques : sensations de pesanteur, brûlures, et de la diarrhée.

Aucun signe de toxicité n'a été noté pendant et après le traitement.

(§) Nous tenons à remercier Mademoiselle Besse et Monsieur Andrin, internes en pharmacie, qui ont bien voulu nous aider dans ce travail.

1ère série

DIAGNOSTIC			CHOLESTEROL TOTAL	CHOLESTEROL ESTERIFIÉ	RAPPORT E/T
Mme M. Marie	Hémiplégie	1er dosage	2,67	1,68	0,62
70 ans Obs. n° 1		2ème dosage	1,76	1,08	0,61
Mme S. Louise	Hémiplégie	1er -	2,10	1,66	0,79
81 ans n° 2		2ème -	2,05	1,46	0,71
Mme C. Jeanne		1er -	2,58	2	0,77
58 ans n° 3		2ème -	1,78	1,11	0,62
Mme M. Clémence	Insuffisance cardiaque	1er -	3,25	2,41	0,74
72 ans n° 4	Angine de poitrine	2ème -	2,50	2	0,8
Mme C. Marie	Sénilité	1er -	2,94	1,84	0,62
77 ans n° 5		2ème -	1,56	1,06	0,67
Mme G. Louise	Hémiplégie	1er -	2	1,45	0,72
74 ans n° 6		2ème -	1,90	1,20	0,68
Mme P. Josèphe	Sénilité	1er -	2,27	1,60	0,7
77 ans n° 7		2ème -	2,20	1,60	0,75
Mr R. Georges	Pseudo- bulbaire	1er -	3,63	2,17	0,59
83 ans n° 8		2ème -	2,20	2	0,91
D. Camille	Ramollisse- ment cérébral	1er -	2,74	2,17	0,80
75 ans n° 9		2ème -	1,70	1,50	0,88

DIAGNOSTIC			CHOLESTEROL TOTAL	CHOLESTEROL ESTERIFIÉ	RAPPORT E/T
T. Camille 79 ans n° 10	Sénilité	1er dosage	2,41	1,70	0,70
		2ème dosage	1,66	1,42	0,87
D. Louise 83 ans n° 11	Sénilité	1er -	4,07	2,54	0,63
		2ème -	3,30	2,41	0,67
L. Françoise 89 ans n° 12	Sénilité	1er -	2,70	2	0,74
		2ème -	1,95	1,60	0,82
L. Irma 63 ans n° 13	Asthme post- ménopausique	1er -	2,72	1,92	0,7
	Obésité	2ème -	2	1,45	0,75
E. Yvonne 58 ans n° 14	Douleurs lombaires	1er -	2,45	1,87	0,76
	Sinusite	2ème -	2	1,57	0,78
S. Marguerite 80 ans n° 15	Artérites des membres inférieurs	1er -	1,68	1,35	0,80
		2ème -	1,55	1,25	0,74
L. Pauline 72 ans n° 16	Sénilité	1er -	2,25	1,65	0,78
		2ème -	2,12	1,57	0,74
C. Emilie 73 ans n° 17	Ischémie coronarienne	1er -	2,30	1,66	0,72
		2ème -	1,68	1,42	0,84
C. Pierre 58 ans n° 18	Hémiplégie	1er -	2,72	1,90	0,73
	Intoxication éthylque chro- nique	2ème -	1,75	1,20	0,68

	DIAGNOSTIC		CHOLESTEROL TOTAL	CHOLESTEROL ESTERIFIE	RAPPORT E/T
R. Maurice 59 ans n° 19	Purpura des membres inférieurs	1er dosage	1,70	1,36	0,80
		2ème dosage	1,50	1,10	0,70
L. Pierre 73 ans n° 20	Asthme	1er -	1,50	1,25	0,80
		2ème -	1,55	1,18	0,76
F. Henri 83 ans n° 21	Sénilité	1er -	1,70	1,40	0,75
		2ème -	1,45	0,90	0,62
D. Alphonse 72 ans n° 22	Lipothymie	1er -	1,15	0,80	0,68
		2ème -	1,30	0,90	0,69
K. Robert 71 ans n° 23	Sénilité	1er -	2,70	2,30	0,70
		2ème -	2,50	1,95	0,78

Cette première série comprend vingt trois malades : 9 hommes et 14 femmes dont l'âge moyen est de 73 ans.

De propos délibéré, nous avons considéré comme hypercholestérolémiques les patients ayant un taux de cholestérol sanguin égal ou supérieur à 2,40.

I.- Treize malades ont un taux de cholestérol sanguin égal ou supérieur à 2,40 g.

Ce sont les observations n° 1, 3, 4, 5, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 18, 23. Sur ces 13 patients on compte un échec, l'observation n° 23. Le cholestérol total passe de 2,70 à 2,50, baisse minime sans intérêt de l'ordre de 8 %.

Chez les 12 autres patients, la baisse du taux du cholestérol sanguin est manifeste, allant de 19 % (obs. n° 11) à 46 % (obs. n°5).

En moyenne l'abaissement du taux du cholestérol est de l'ordre de 30,7 %.

II.- Dix malades ont un taux de cholestérol peu augmenté (au-dessous de 2,40) ou normal, ou bas.

Ce sont les observations n° 2, 6, 7, 15, 16, 17, 19, 20, 21, 22.

Dans un seul cas, l'observation n° 17, le traitement a déterminé une baisse notable du chiffre de cholestérol qui passe de 2,30 g à 1,68 g, soit une baisse de 27 % du chiffre initial.

Chez les neuf autres patients, le taux du cholestérol n'a pas été modifié de façon significative.

Il est intéressant de noter que dans cette série de 23 malades qui cliniquement avaient tous des signes d'athérosclérose, la cholestérolémie de 10 d'entre eux, soit 43 %, ait été peu élevée : entre 2 g et 2,40 g (4 patients), normale ou basse (6 patients).

2ème série

	DIAGNOSTIC		CHOLESTEROL TOTAL	CHOLESTEROL ESTERIFIÉ	RAPPORT E/T
Mme L. Jeanne		1er dosage	1,60	1,10	0,68
83 ans	Sénilité	2ème dosage	1,60	1,08	0,67
Obs. n° 24		3ème dosage	1,59	1,11	0,69
Mme P. Barthé		1er dosage	3,19	2,38	0,77
82 ans	Hémiplégie	2ème dosage	2,54	1,60	0,64
Obs. n° 25		3ème dosage	1,92	1,48	0,77

La deuxième série confirme les résultats précédents.

En effet, la prolongation du traitement montre dans l'observation n° 24 la stabilité du taux de cholestérol qui était normal au départ.

Au contraire, chez un malade hypercholestérolémique la baisse se poursuit. Le taux du cholestérol sanguin passant de 3,19 g à 2,54 g, puis à 1,92 g, montre ainsi une baisse de 20 %, puis 40 %, par rapport au chiffre de cholestérol initialement trouvé.

3ème série

DIAGNOSTIC			CHOLESTEROL TOTAL	CHOLESTEROL ESTERIFIÉ	RAPPORT A/T
V. Marie 89 ans Obs. n° 26	Sénilité	1er dosage	3,05	2,30	0,75
		2ème dosage	2,70	2	0,74
D. Laure 85 ans n° 27	Sénilité	1er dosage	2,90	2	0,68
		2ème dosage	2,15	1,55	0,72
V. Lucienne 81 ans n° 28	Artérite des membres inférieurs	1er dosage	2,90	2	0,68
		2ème dosage	3,10	2,30	0,74
R. Eugénie 89 ans n° 29	Sénilité	1er dosage	2,60	1,95	0,75
		2ème dosage	1,90	1,40	0,73
T. Rose 78 ans n° 30	Infarctus du myocarde récent (sous Tromexane)	1er dosage	3	2,30	0,76
		2ème dosage	3	2,20	0,73
L. Jeanne 76 ans n° 31	Sénilité	1er dosage	2,50	1,70	0,68
		2ème dosage	1,20	0,70	0,58
W. Augusta 64 ans n° 32	Sénilité	1er dosage	3,25	2,50	0,76
		2ème dosage	2,40	1,70	0,70
P. Jules 64 ans n° 33	Delirium tremens	1er dosage	2,40	1,60	0,66
		2ème dosage	1,50	1,15	0,76

La troisième série comprend 8 malades dont 7 femmes et 1 homme. L'âge moyen est de 78 ans. Tous ces patients ont une hypercholestérolémie égale ou supérieure à 2,40 g.

Deux échecs sont observés : les observations n° 28 et 30.

Dans les six autres cas, l'abaissement du taux du cholestérol est appréciable variant de 11% (obs. n° 26) à 52% (obs. n° 31).

En moyenne l'abaissement est de 30%.

4ème série

	DIAGNOSTIC		CHOLESTEROL TOTAL	CHOLESTEROL ESTERIFIE	RAPPORT E/T
G. Jean 31 ans Obs.n° 34	Néphrose lipoïdique. Traitement seul en cours Régime hyper- protidique	1er dosage	6,10	3,30	0,54
		2ème dosage	4,30	3,12	0,72
		3ème dosage 10 jours après le 2e avec adminis- tration de L 1718	4,16	3,06	0,73

Lipides totaux : avant traitement par le L 1718 : 24 g.
après traitement : 26,5 g.

	DIAGNOSTIC		CHOLESTEROL TOTAL	CHOLESTEROL ESTERIFIE
B. Orazio 26 ans Obs. n° 35	Nephrose lipoïdique. En même temps Cortancyl Extencilline	1er dosage	4	2,50
		2ème dosage	3,80	2,35

Lipides totaux : avant traitement par le L 1718 : 13,60 g
après traitement : 13,60 g

Deux cas particuliers sont représentés par deux néphroses lipoïdiques.

Observation n° 34

Il s'agit d'un malade en pleine poussée néphrotique, cliniquement et biologiquement, traité par le seul traitement hyperprotidique qui améliore les signes cliniques.

Traité par le L 1718 pendant 18 jours. Les signes cliniques continuent à régresser, les lipides totaux restent à un taux très élevé passant de 24 g à 26,5 g.

Le cholestérol sanguin baisse au bout de 9 jours de traitement de 29,5 %.

La prolongation du traitement n'entraîne pas de nouvelle baisse.

Observation n° 35

Il s'agit d'une néphrose lipoïdique stabilisée par le traitement hormonal, chez laquelle les perturbations biologiques s'étaient atténuées, mais il persistait une hypercholestérolémie notable.

L'effet du L 1718 a été pratiquement nul sur le taux du cholestérol.

ETUDE COMPARATIVE DE L'ACTION HYPOCHOLESTEROLEMIANTE

DU L 1718

ET DE DEUX AUTRES MEDICAMENTS :

L'ACIDE PHENYL-ETHYL-ACETIQUE ET LE PHENYL-ACETYLAMIDE

PRODUIT	NOMBRE DE PATIENTS	POURCENTAGE D'ECHECS	BAISSE MOYENNE DU CHOLESTEROL
<u>L 1718</u>	22		
Durée de traitement : 15 j.	Cholestérol supérieur ou égal à 2,40 g	13,6 %	31 %
<u>Phényl-acétylamide</u>	15		
+ Régime hypolipidique	Cholestérol égal en moyenne à 2,40 g.	13 %	33 %
Durée de traitement : 15 j.			
<u>Acide phényl-éthyl-acétique</u>	37		
Durée de traitement : 1 mois	Cholestérol supérieur à 2,50 g.	13 %	17 %

Cette étude comparative est malaisée car les techniques d'étude ont été légèrement différentes.

Le L 1718 a été utilisé chez des malades à cholestérolémie égale ou supérieure à 2,40 g.

- pendant 2 semaines
- sans modification du régime

La phényl-acétylamide a été utilisée chez des malades dont la cholestérolémie moyenne était de 2,40 g.

- avec adjonction d'un régime hypolipidique.

L'acide phényl-athyl-acétique a été plus complètement étudié. Nous n'avons pris en considération que les résultats obtenus après un traitement d'un mois.

Les malades intéressés avaient une cholestérolémie égale ou supérieure à 2,50 g.

Ces réserves faites, l'action du L 1718 sur le taux du cholestérol sanguin s'avère dans l'immédiat extrêmement intéressante.

C O N C L U S I O N S

L'action hypocholestérolémiant du L 1718 a été étudiée chez vingt deux malades hypercholestérolémiques, dont le taux de cholestérol sanguin était égal ou supérieur à 2,40 g. Le pourcentage d'échecs enregistré a été de 13,6 % et la baisse moyenne du cholestérol de 31 %.

Cette action hypocholestérolémiant a été obtenue dans un délai de deux semaines en moyenne.

Le L 1718 a été étudié d'autre part chez onze malades dont la cholestérolémie était peu augmentée, au dessous de 2,40 g., ou normale ou basse. Son action a été nulle.

Ainsi le L 1718 est hypocholestérolémiant. Il serait intéressant toutefois d'étudier son action à long terme, la tolérance parfaite du produit permettant aisément son administration par cures de longue durée.

Quant au mécanisme de cette action, il semblerait logique au premier abord de l'expliquer par l'élévation de l'excrétion du cholestérol due à l'augmentation du flux biliaire. En fait, nous avons vu que le L 1718 restait sans effet sur les cholestérolémies peu élevées, normales ou basses, et de ce fait il semble qu'il ait une action sur le métabolisme du cholestérol qui reste à élucider.

Comparé aux autres médicaments hypocholestérolémiants, le L 1718 prend une place intéressante. Il est malaisé de comparer strictement des méthodes d'étude un peu différentes les unes des autres.

En effet, dans l'utilisation de la phényl-acétylamide, un régime hypolipidique a été adjoint au traitement et l'on sait l'importance du facteur alimentaire dans la genèse de l'hypercholestérolémie.

Quant à l'action de l'acide phényl-éthyl-acétique, la durée du traitement a été plus longue.

Néanmoins, le L 1718 se compare très favorablement à ces

deux produits.

Il semble donc que le L 1718 soit appelé à occuper une place intéressante dans le traitement des hypercholestérolémies et, partant, de l'athérosclérose.

Vu :
Le Doyen
L. BINET

Vu :
Le Président de Thèse
Professeur DE GENNES

Vu et permis d'imprimer
Le Recteur de l'Académie de Paris
SARRAILH

BIBLIOGRAPHIE

- 1.- ANITCHKOV N.N.: Effet actuel des problèmes de l'athéromatose. Cahier de Médecine Soviétique, II, 155, 1955
- 2.- BOYLE E.: Effets de l'administration à long terme d'oestrogènes et d'héparine sur les taux de lipoprotéines chez les sujets hypercholestérolémiques. Proceed. of the 8th Ann. Meet. of the Al. Soc. for the Study of Arteriosclerosis res. in : Circulation, X/4, 587, Oct. 1954
- 3.- COTTET J.: Traitement général de la maladie athéromateuse. La Vie Médicale Mai 1956, p. 613-620
- 4.- COTTET J., REBEL J., KRUMH-HELMER O., Melle TRICAUD M.E.: Pouvoir hypocholestérolémiant du phényl-éthyl-acétate de sodium (22 TH) sur le rat. Bull. Acad. Nat. Med. 1953, p. 441
- 5.- COTTET J., VIGNALON J., REBEL J., COLAS-BELICOT: Propriétés hypocholestérolémiantes des acides phényl-éthyl-acétique (22 TH) et phénylméthyl-acétique (4082 TH). Bull. et Mém. Soc. Med. Hôp. Paris, n° 26 et 27, 1953, p. 903
- 6.- COTTET J., MATHIVAT A., REBEL J.: Nouveaux thérapeutiques d'un hypocholestérolémiant de synthèse : l'acide phényl-éthyl-acétique. Presse Med. 62, n° 44, 18 Juin 1954, p. 939
- 7.- COTTET J., MATHIVAT A.: L'acide phényl-éthyl-acétique est-il athérogène. Presse Med. n° 48, 1955, p. 1005-1007
- 8.- COTTET J., MATHIVAT A., MATHIVAT J., REBEL J.: Biologic Studies of a blood cholesterol reducing agent : phenyl-ethyl-acetate acid. VIIe Congrès Scientifique Annuel de la Société de Gériatologie, Gainesville (Floride) 28-30 Décembre 1954
- 9.- GRAHAM D.M., LYON J.P., COFFIN S.W., COHEN P.R., YAMKLEY A., WILKINSON J., WHITE S.: Blood lipids and human atherosclerosis. II The influence of heparin upon lipoprotein metabolism. Circulation 4, 1951, p. 666
- 10.- GRAVE D.: Contribution à l'étude de la cholérèse. Un nouveau cholérétique la parahydroxyphenylsalicylamide. Thèse Paris 1952
- 11.- HORLICK L., DUFF C.L.: Heparin in experimental atherosclerosis in the rabbit I. The effect of heparin on the serum lipids and development of atherosclerosis. A.M.A. Arch. Pathol., 57, 1954, p. 417

- 12.- KATZ L.N., STAMLER J. : Experimental atherosclerosis. Thomas Ch. C. edit. Springfield, Illinois, U.S.A., 1953
- 13.- LEMAIRE A., COTTET J. : Le syndrome biochimique de l'atherosclerose experimentale. Presse Med., 63, n° 66, 12 Octobre 1955
- 14.- MARCOVICI J. : Un cholérétique hypocholestérolémiant de synthèse, le L 1718. Exposé dans le cadre des Entretiens de Bichat, Septembre 1955.
- 15.- MATHIVAT A. : Comment traiter l'hypercholestérolémie. Revue du Praticien V, n° 33, 21 Dec. 1955, p. 3529-39 (Importante bibliographie sur les travaux français et étrangers concernant l'action des hormones et des vitamines sur le cholestérol).
- 16.- MATHIVAT A., COTTET J. : Essais cliniques d'un hypocholestérolémiant, l'acide phenyl-ethyl-acétique. Bull. et Mém. Soc. Med. Hôp. Paris, n° 30 et 31, 1953, p. 1030
- 17.- PESCADOR L., ONTERINO J., MARTIN DE PRADOS B. : Sur la physiopathologie de l'héparine, son rapport avec le cholestérol dans les processus d'atheromatose vasculaire. Revista Cli. Exp. 56, 1955, p. 15
- 18.- REDEL J., COTTET J. : Action hypocholesterolémiante de quelques acides acétiques disubstitués. C.R. Acad. des Sciences, 236, 1953, p. 2553.
- 19.- ROSSI B., RULLI V., PUDDU V. : Résultats du traitement de l'hypercholestérolémie chez 15 athéroscléreux par la phényl-acétylamide. Journées thérapeutiques de Paris, Union thérapeutique. 18-19 Oct. 1955
- 20.- Serum cholesterol, Diet and Coronary heart disease. An interracial survey in the Cape Peninsula. The Lancet, 1955, v. CCLXIX, n° 6900 p. 1103-1107
- 21.- SWANK R.L. : Changes in blood produced by a fat meal and by intravenous heparin. Am. J. Physiol., 164, 1951, p. 798
- 22.- IIIe Journées de Diététique, Rome 22-24 Sept. 1955 in La Presse Médicale 1956, n° 2, p. 36

